



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina**

**Escuela Académico Profesional de Medicina Humana**

**Factores de riesgo asociados a infección urinaria por  
escherichia coli productora de betalactamasas de  
espectro extendido en pacientes hospitalizados de la  
clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre  
2015**

**TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano**

**AUTOR**

**Ana Belen GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ**

**ASESOR**

**Ronald Espíritu AYALA MENDIVIL**

**Lima, Perú**

**2016**



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Gutiérrez A. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Académico Profesional de Medicina Humana; 2016.

---



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)  
FACULTAD DE MEDICINA

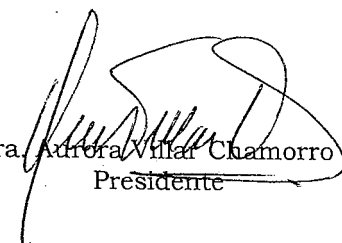


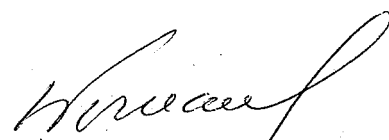
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

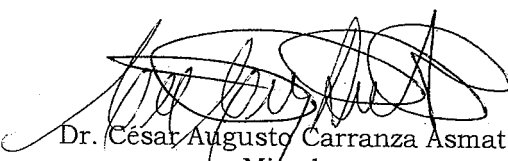
**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANA**

Siendo las 12:00 horas del día veintitres de febrero del año dos mil dieciséis, en el aula 2A del Pabellón de aulas de la Facultad de Medicina, en cumplimiento de lo señalado en el inciso "c" del Art. 66 del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (**R.R. 78337-84**), se reunió el Jurado integrado por los Doctores: Aurora Villar Chamorro (Presidenta), Alicia Jesús Fernández Giusti (Miembro) y César Augusto Carranza Asmat (Miembro).

Se realizó la exposición de la tesis titulada **"Factores de riesgo asociados a infección urinaria por Escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la Clínica Maison de Santé - Sede Este: enero-noviembre 2015"**, presentado por doña **Ana Belen Gutiérrez Rodríguez**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujana, habiendo obtenido el calificativo de *Diecisiete*..... (17).

  
Dra. Aurora Villar Chamorro  
Presidente

  
Dra. Alicia Jesús Fernández Giusti  
Miembro

  
Dr. César Augusto Carranza Asmat  
Miembro



## ÍNDICE

1. Resumen	.....2
2. Capítulo I:	
I.1. Introducción	.....4
I.2. Antecedentes	.....5
I.3. Hipótesis	.....6
I.4. Objetivos	.....6
I.5. Justificación	.....8
3. Capítulo II: Marco teórico	.....9
4. Capítulo III: Material y Métodos	.....12
5. Capítulo IV: Resultados	.....16
6. Capítulo V: Discusión	.....19
7. Capítulo VI: Conclusiones y Recomendaciones	.....23
8. Bibliografía	.....26
9. Anexos	.....30

## **RESUMEN**

**OBJETIVO:** Determinar si la edad mayor de 60 años y el uso de antibióticos tres meses previos son factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la Clínica Maison de Santé-Sede Este.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Diseño transversal descriptivo de enfoque cuantitativo. La población estuvo conformada por todo paciente hospitalizado con diagnóstico principal de infección urinaria (ITU) con registro de cultivo de *Escherichia coli* durante el periodo enero-noviembre 2015. Se incluyeron en el estudio 120 pacientes, que fueron la totalidad de pacientes que tuvieron como motivo de hospitalización infección urinaria en el periodo citado. Se calculó la fuerza de asociación de la edad mayor de 60 años y el uso de antibiótico tres meses previos como factores de riesgo asociado a infecciones urinarias por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido. Se describieron características generales de la población y perfil de sensibilidad antibiótica. Los resultados se analizaron y graficaron mediante el programa estadístico STATA 14 y hoja de cálculo de Microsoft Excel.

**RESULTADOS:** Se encontró que quienes tenían edad mayor de 60 años tuvieron 3,26 veces más riesgo de ITU por *E. coli* BLEE comparado con quienes no tuvieron dicha exposición. El uso de antibiótico tres meses previos tuvo 2,62 más riesgo de producción de BLEE. Respecto a las características de los pacientes que tuvieron cultivo positivo para *E. coli* BLEE el 82,9% tenían más de 60 años, 68,4% eran de sexo femenino, 31,6% eran de sexo masculino, 13% tenían antecedente de uso de sonda urinaria y la enfermedad concomitante más frecuente fue la hipertensión arterial, 59,2%. En el perfil de sensibilidad Piperazilina/Tazobactam e Imipenem fueron antibiótico al que con más frecuencia eran sensibles los cultivos de *E. coli* BLEE.

**CONCLUSIONES:** La infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la Clínica Maison de Santé-Sede Este durante enero-noviembre del 2015 tuvo asociación estadísticamente significativa con la edad mayor de 60 años y el uso de antibiótico 3 meses previos, lo cual es concordante con lo reportado en estudios similares.

El perfil de sensibilidad antibiótica de los cultivos positivos a BLEE fue similar a los descritos por otros estudios de sensibilidad.

**PALABRAS CLAVE:** Infección urinaria, *Escherichia coli*, BLEE

## **CAPÍTULO I**

### **I.1. INTRODUCCIÓN**

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en una amenaza grave y creciente para la salud pública, que involucra cada día nuevas especies bacterianas y nuevos mecanismos de resistencia. El uso excesivo e irracional de los antibacterianos para el tratamiento de diferentes enfermedades ha provocado que los tratamientos de primera línea no logren su función antimicrobiana en un porcentaje creciente de casos. (1-4)

Las infecciones del tracto urinario representan una de las causas más frecuentes de consulta y la segunda enfermedad infecciosa luego de las infecciones respiratorias. Los patógenos más frecuentemente implicados son las enterobacterias, en especial *Escherichia coli*, que es causante del 80% de estas infecciones de origen comunitario. En los últimos años, se ha observado en la práctica clínica un aumento de resistencia de esta bacteria frente a los antibióticos de primera línea para este tipo de infecciones: ampicilina, sulfametoxazol/trimetoprim, ciprofloxacino, tetraciclina y estreptomina, tanto en las bacterias de origen nosocomial y de la comunidad. (5-7)

La producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia de las bacterias gram negativas. Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas cuya función es hidrolizar las penicilinas (aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas), todas las cefalosporinas (incluso las de tercera y cuarta generación) y monobactámicos, exceptuando las cefamicinas y carbapenems. (8-10)

Los cultivos positivos a bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fue inicialmente descrita en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* de origen nosocomial, pero en la actualidad la frecuencia de bacterias BLEE ha incrementado en cultivos de infecciones de origen comunitario. (11,12)



Los factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario producidas por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido ha sido descrita en diversas partes del mundo, son múltiples y difieren según el estudio. Entre ellos tenemos la presencia de comorbilidades, uso empírico de antibióticos de amplio espectro. En el ámbito hospitalario, el sondaje urinario y la terapia con betalactámicos, estancia hospitalaria prolongada, estancia en UCI, uso de dispositivos invasivos diagnósticos o terapéuticos (catéter venoso central, catéter arterial, catéter urinario, soporte ventilatorio), o procedimientos invasivos (tubo de gastrostomía, bolsa de yeyunostomía, hemodiálisis, cirugía abdominal de emergencia), colonización intestinal y uso previo de antibióticos oximinó β lactámicos u otro antibiótico. (11-15)

La literatura es amplia y los resultados variables, por lo que este estudio buscar reconocer si la edad mayor a 60 años y el uso previo de antibióticos son factores de riesgo para ITU por *E. coli* BLEE en la población estudiada.

## **I.2. ANTECEDENTES**

Durante el año 2015 en la labor diaria en el servicio de hospitalización de la Clínica Maison de Santé-Sede Este, hospital nivel II 2, con sede en el distrito de Santiago de Surco se ha observado una alta frecuencia de pacientes con infecciones producidas por *Escherichia coli* productora de BLEE en los reportes de los cultivos de pacientes hospitalizados con infección urinaria intrahospitalaria o adquirida en la comunidad.

En centros hospitalarios de todo el mundo se ha estudiado el fenómeno de resistencia bacteriana. El año 2008, como parte del estudio de Monitoreo de la Resistencia Antimicrobiana (SMART) se evaluó la resistencia bacteriana de gérmenes gram negativo en centros de América Latina, que al igual que otros estudios concluyen que existe una importante elevación de las tasas de resistencia a cefalosporinas, en

especial ceftriaxona. Sin embargo la información que se dispone es variable según la localidad, y en ninguno de los estudios multicéntricos incluye centros del Perú. (16,17)

En el Perú existen pocos estudios aislados sobre susceptibilidad antibiótica y factores de riesgo asociados. El Instituto Nacional de Salud realiza reportes sobre resistencia antibiótica, sin embargo, los factores asociados en nuestra población en específico no se conocen de manera certera. (18,19)

La Oficina de Epidemiología de las Clínicas Maison de Santé realiza evaluaciones periódicas en busca de infecciones urinarias por cepas BLEE asociadas al uso de catéter urinario durante la estancia hospitalaria pero no se han estudiado otros factores posiblemente asociados.

### **I.3. HIPÓTESIS**

La edad mayor de 60 años y el uso de antibióticos en los tres meses previos son factores de riesgo asociados a infecciones urinarias por *Escherichia coli* BLEE en pacientes hospitalizados en la Clínica Maison de Santé – sede este.

### **I.4. OBJETIVOS**

#### **1.1. Objetivo general**

Determinar si la edad mayor de 60 años y el uso de antibióticos en los tres meses previos son factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas en pacientes hospitalizados de la Clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015.

#### **1.2. Objetivos específicos**

- a) Describir a los pacientes que registraron infección urinaria, según presencia de Escherichia coli BLEE, en el servicio de hospitalización.
- b) Identificar si la edad mayor de 60 años es un factor de riesgo asociado a la infección urinaria por Escherichia coli BLEE.
- c) Identificar si el uso de antibióticos tres meses previos es un factor asociado a la infección urinaria por Escherichia coli BLEE.
- e) Describir el uso de sonda urinaria y enfermedades concomitantes en pacientes que registraron infección urinaria por Escherichia coli BLEE.
- d) Describir la sensibilidad antibiótica de la Escherichia coli aislada en los cultivos de orina positivos a BLEE.

## **I.5. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA**

La infección urinaria constituye uno de los diagnósticos más frecuentes en medicina, ya sea por presencia de clínica, urinaria o sistémica, o hallazgos incidentales en muestras de orina solicitada por otros fines.

Actualmente se dispone de una amplia gama de antibióticos útiles para este tipo de infección, sin embargo, en muchos casos no logran de manera óptima su efecto antimicrobiano y por lo tanto la curación de la infección, entre los factores más importantes tenemos el incremento del hallazgo de bacterias productoras de betalactamasas, resistentes a cefalosporinas de hasta cuarta generación.

La resistencia antimicrobiana entre uropatógenos se ha convertido en un problema de salud grave, que en los últimos años se ha extendió del entorno hospitalario a la comunidad. De particular preocupación es la propagación de Escherichia coli que afecta principalmente a pacientes con ITU adquirida en la comunidad y que a nivel mundial se han descrito cepas resistentes, con porcentajes de prevalencias que con el tiempo han ido en aumento.

La consecuencia más importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antimicrobiana que traerá como consecuencia aumento de mayor morbilidad, mayores costos por el uso de antimicrobianos de amplio espectro e incremento de la estancia hospitalaria.

Solo el conocimiento de la problemática y la educación de los médicos y otros profesionales de la salud sobre los riesgos para la salud asociados con la resistencia antibiotica y sobre los beneficios del uso prudente de los antimicrobianos ayudará con la lucha de este problema.

Es interesante conocer si las evidencias halladas en otros países sobre los factores de riesgo de bacterias productoras de BLEE explican también la patogenia de nuestro medio. Los resultados hallados pueden favorecer la adopción de prácticas preventivas al conocerse los factores asociados.

Por los motivos expuestos es importante describir y reconocer factores asociados a la presencia de bacterias productoras de betalactamasas con el fin de prevenir el incremento de la resistencia bacteriana a través del uso racional de antibióticos.

## CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO

Las infecciones de tracto urinario tienen una amplia gama de variedades clínicas, como: bacteriuria asintomática, síndrome uretral, cistitis, pielonefritis, prostatitis e infecciones urinarias recurrentes. Además, también podemos clasificarlas como complicadas, cuando existen cambios inflamatorios predisponentes, y no complicadas, en personas sin estos cambios. (20-21)

Los agentes etiológicos varía dependiendo las condiciones del paciente, como la existencia de factores predisponentes, tratamientos antimicrobianos previos, el origen, comunitario o nosocomial. La mayor parte de microorganismos proceden del colon, como la *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*, que en condiciones normales son gérmenes inocuos, parte de la flora normal colónica, pero su invasión a vías urinarias deriva en un proceso patológico. (22)

Clásicamente se sabe que el principal germen implicado en las infecciones urinarias en el ámbito comunitario es *Escherichia coli* pero variara según las condiciones del paciente. En gestantes es frecuente aislar *Streptococos* del grupo B, en pacientes con cistitis por cálculos de estruvita encontramos *Corynebacterium urealyticum*, en mujeres sexualmente activas con clínica de vaginitis debe investigarse por gérmenes causantes de infección de transmisión sexual, como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Los anaerobios no suelen ser patógenos urinarios, pero de hallarse en muestras de orina habría que sospechar alguna fistula enterovesical. (20-21,23)

Se han estudiado los factores que predisponen a la infección urinaria, y fundamentalmente se ha visto asociación con la edad, alteraciones anatómicas y fisiológicas, hábitos sexuales, uso de catéter urinario. A diferencia de lo que sucede con la etiología, el desarrollo de resistencia por parte de estos gérmenes varía mucho respecto a la población estudiada.

Se ha descrito que las principales bacterias productoras de betalactamasas son los gérmenes urinarios. La primera vez que se describió una bacteria productora de betalactamasas fue en una cepa de *Klebsiella* en Alemania en 1983, desde entonces su frecuencia ha incrementado hasta convertirse en un fenómeno no infrecuente. En nuestro ámbito, las BLEE más frecuentes son *Klebsiella Pneumoniae* y *Escherichia coli*. (23-24)

Aproximadamente tres décadas atrás, las cefalosporinas de tercera generación fueron inicialmente empleadas para el tratamiento de cepas resistentes productoras de betalactamasas circulantes, sin embargo en la actualidad las betalactamasas de espectro extendido son capaces de hidrolizar estas cefalosporinas y de cuarta generación. Dicho mecanismo se ha diseminado a nivel mundial, en algunas zonas su prevalencia es mayor, como en Asia y América Latina, donde algunos estudios reportan hasta 48% de *E. coli* BLEE en cultivos de orina. (25-27)

Con respecto a los factores de riesgo asociados a infecciones urinarias causadas por bacterias BLEE, en un estudio realizado en el Hospital Pasteur, Montevideo, Uruguay se demostró que tener una edad mayor de 50 años era un factor de riesgo independiente, similar a la relación de que la mayor edad es un factor de riesgo encontrada por Vásquez et al. Y Colodner et al. que coincide con otros estudios (28-33)

La mayoría de trabajos que han estudiado exposición previa a antibióticos, especialmente fluoroquinolonas, han encontrado que es un factor significativo para desarrollar infección urinaria por bacterias BLEE. Estudios observaron, que en poblaciones donde el uso de fluoroquinolonas era elevado se incrementaba la tasa de resistencia entre 3 a 20%. (32)

El estudio ECO-SENS realizado en mujeres de países representativos de Europa para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* para 14 antibióticos de los cuales ampicilina (21.2- 34.0%), sulfametoxazol (21.2-31.3%), trimetoprim (14.9-19.1%)

y trimetoprim/sulfametoxazole (14.4-18.2%) fueron los que más resistencia se encontró. Sin embargo respecto a un estudio previo se encontró incremento de resistencia para ácido nalidíxico (4.3% a 10.2%), ciprofloxacino (1.1% a 3.9%) y trimetoprim (13.3% a 16.7%). (34)

### **CAPÍTULO III**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Diseño transversal descriptivo de enfoque cuantitativo para establecer si la edad mayor de 60 años y el uso de antibióticos en los tres meses previos son factores de riesgo asociado con la infección urinaria por Escherichia coli BLEE en pacientes hospitalizados de la Clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015.

#### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población estuvo conformada por todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de ingreso de infección urinaria en el servicio de hospitalización de Medicina de la Clínica Maison de Santé- Sede Este. No se consideraron los servicios de hospitalización de Neonatología, ni Gineco-obstetricia, ni Cirugía.

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

La Oficina de Epidemiología de las Clínicas Maison de Santé proporcionó un listado con un total de 120 pacientes hospitalizados que fueron hospitalizados con el código CIE 10 N39.0 (Infección de tracto urinario, sitio no especificado), como diagnóstico principal, durante el periodo enero-noviembre del 2015.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

#### **Criterios de Inclusión:**



- Paciente hospitalizado en Servicio de Medicina con registro de urocultivo positivo para Escherichia coli.
- Pacientes con edad mayor a 16 años.
- Paciente con historia clínica que tenga hoja de hospitalización completa y urocultivo.

Si hubiera varias hospitalizaciones durante el período que abarca la investigación se hará elección al azar de un cultivo.

Criterios de exclusión:

- Paciente ambulatorio (emergencia o consultorio externo).
- Paciente hospitalizado en los servicios de Cirugía, Neonatología, Pediatría, y Gineco - Obstetricia.
- Paciente con historia clínica incompleta o no disponible al momento de su solicitud.

## **2. VARIABLES E INDICADORES**

### **➤ VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- **Edad:** Años de vida registrados en la historia clínica que tiene el paciente al momento de aplicar la ficha de recolección de datos.
- **Sexo:** Género del paciente, registrado en la Historia Clínica
- **Uso previo de antibiótico:** Uso de antibiótico durante un periodo de 3 meses previos a la obtención de cultivo positivo para Escherichia coli.

- **Uso de sonda urinaria:** Portador de sonda Foley al momento de realizar el diagnóstico de infección urinaria.
- **Enfermedades concomitantes:** Presencia de enfermedades al momento de realizar el diagnóstico de infección urinaria.
- **Perfil de sensibilidad antibiótica:** Antibióticos para los que se demuestra sensibilidad la *Escherichia coli* en el antibiograma.

➤ **VARIABLE DEPENDIENTE:**

- **Infección urinaria por *Escherichia coli* BLEE +:** Condición de presentar cultivo positivo para *Escherichia coli* con la capacidad de producir betalactamasas de espectro extendido que le confiere resistencia antibiótica.

## **RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se presentó la solicitud de investigación a la Oficina de Investigación y Docencia de las Clínicas Maison de Santé, Fundación Damián de Molokai, para tener acceso a las historias clínicas, se obtuvo autorización para el estudio por la Oficina de Estadística de las Clínicas Maison de Santé y Dirección General de la Clínica Maison de Santé-Sede este.

Con la relación de pacientes hospitalizados en el periodo enero-noviembre 2015 con diagnóstico de infección urinaria en el sistema de altas M-Santé con código CIE 10: N39.0 (infección urinaria, sitio no especificado) se accedió a las historias clínicas que luego fueron solicitadas en la Sección de Archivos de historias clínicas.

Se revisaron las historias clínicas y se llenaron las Fichas de Recolección de datos (Anexo1).

## **ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos fueron ingresados a una hoja de cálculo en el programa MS Excel 2013. Antes del análisis, los datos fueron procesados con la finalidad de controlar y corregir eventuales errores. Para esto se verificó que los rangos de cada variable fueran plausibles, además de la presencia de algunas inconsistencias, valores extremos y valores perdidos.

El análisis de los datos categóricos se realizó a través del cálculo de frecuencias absolutas y relativas (proporciones).

El análisis principal buscó determinar si la edad y el uso de antibióticos 3 meses previos son factores asociados a una mayor proporción de infecciones urinarias por BLEE. Para propósitos del análisis, la variable edad fue categorizada en  $\geq 60$  años y  $< 60$  años. El análisis bivariado fue efectuado para seleccionar las potenciales variables de control. La asociación entre tener ITU BLEE y las variables categóricas fue evaluada mediante una prueba Chi-2 de independencia. Finalmente, se efectuó un análisis de regresión logística binaria múltiple para determinar si las variables de interés están asociadas independientemente a tener ITU BLEE controlando por potenciales variables confusoras. Se estimará la fuerza de la asociación mediante OR crudos y OR ajustados.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio por ser de tipo transversal hace uso de historias clínicas, no siendo necesario el consentimiento informado. Se realizó las coordinaciones necesarias mediante la Oficina de Docencia e Investigación de las clínicas Maison de Santé, Fundación Damián de Molokai, con la cual se asegura la confidencialidad de los datos y resultados.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS

#### Características de la población

La población final estuvo conformada por la información de 120 pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección urinaria, de los cuales se tuvieron 76 cultivo BLEE positivo (63,3%) y 44 (36,7%) cultivo BLEE no positivo. La edad promedio fue de  $67,5 \pm 21,8$  años (rango: 16 a 100 años). La tabla 1 muestra las demás características de la muestra.

**Tabla 1. Características generales de la población**

	n	%
Edad, $\geq 60$ años	85	70,8
Sexo, femenino	85	70,8
BLEE +	76	63,3
Uso de antibiótico 3 meses antes	68	56,7
Antecedente de uso de sonda	18	15,0
Diabetes	24	20,0
HTA	55	45,8
Parkinson	9	7,5
Alzheimer	14	11,7
Hipotiroidismo	7	5,8
Cirrosis	1	0,8
Accidente cerebro vascular	10	8,3
Urolitiasis	9	7,5
Neoplasia	17	14,2
Prolapso urogenital	12	10,0
ITU a repetición	28	23,3
Postración	19	15,8

El análisis bivariado reveló que los pacientes con ITU E. coli BLEE positivo, en comparación con los pacientes con ITU E. coli BLEE no positivo, tuvieron una mayor

proporción de pacientes con edad  $\geq 60$  años, uso de antibióticos 3 meses antes e hipertensión arterial. Por el contrario, fueron los pacientes con ITU por E. coli no positivo quienes tuvieron mayor proporción de casos con prolapso uterino. La tabla 2 muestra el análisis detalladamente.

**Tabla 2. Comparación de características de pacientes con ITU por BLEE e ITU por no BLEE**

	BLEE		NO BLEE		valor p*
	n = 76	%	n = 44	%	
Edad, $\geq 60$ años	63	82,9	22	50,0	<b>&lt; 0,001</b>
Sexo, femenino	52	68,4	33	75,0	0,578
Uso de antibiótico 3 meses antes	53	69,7	15	34,1	<b>&lt; 0,001</b>
Antecedente de uso de sonda	13	17,1	5	11,4	0,560
Diabetes Mellitus 2	18	23,7	6	13,6	0,276
HTA	45	59,2	10	22,7	<b>&lt; 0,001</b>
Parkinson	6	7,9	3	6,8	<1,000
Alzheimer	12	15,8	2	4,5	0,120
Hipotiroidismo	3	3,9	4	9,1	0,259
Cirrosis	1	1,3	0	0,0	**
Accidente cerebro vascular	7	9,2	3	6,8	0,744
Urolitiasis	5	6,6	4	9,1	0,723
Neoplasia	13	17,1	4	9,1	0,346
Prolapso urogenital	3	3,9	9	20,5	<b>0,008</b>
ITU a repetición	19	25,0	9	20,5	0,731
Postración	15	19,7	4	9,1	0,201

\* Prueba Chi-2 de independencia. \*\* No calculable por celdas vacías.

## Factores asociados a BLEE

Un modelo de regresión logística binaria ajustada por potenciales variables confusoras reveló que solo la edad  $\geq 60$  años (ORa=3,26; IC 95%: 1,22 a 8,92) y el uso de antibióticos 3 meses (ORa=2,62; IC 95%: 1,06 a 6,60) antes fueron factores asociados independientes a mayor riesgo de ITU E. coli BLEE positivo en comparación con ITU E. coli no positivo.

**Tabla 3. Factores asociados independientemente a tener ITU por BLEE en comparación con ITU por NO BLEE**

	Análisis bivariado			Análisis multivariado*		
	OR crudo	IC 95%	valor p	OR ajustado**	IC 95%	valor p
<b>Edad</b>						
< 60 años	1	Referente	< 0,001	1	Referente	<b>0,019</b>
>= 60 años	4,85	2,12 a 11,50		3,26	1,22 a 8,92	
<b>Uso de antibiótico 3 meses antes</b>						
No	1	Referente	< 0,001	1	Referente	<b>0,038</b>
Sí	4,46	2,05 a 10,06		2,62	1,06 a 6,60	

\* Regresión logística binaria no condicionada; \*\* Ajustada por sexo, antecedente de uso de sonda, infecciones urinarias a repetición, prolapso y postración.

### Perfil de sensibilidad de E. coli BLEE positivo

El principal antibiótico al cual fueron sensibles las E. coli BLEE positivo fue la piperacilina/tazobactam (77,6%), seguido de imipinem (76,3%), ertapenem (60,5%) y amikacina (57,9%). La tabla 4 muestra detalladamente el perfil de sensibilidad antibiótica de los casos de E. coli BLEE positivo.

**Tabla 4. Perfil de sensibilidad antibiótica**

	n	%
Imipinem	58	76,3
Meropenem	22	28,9
Ertapenem	46	60,5
Gentamicina	22	28,9
Amikacina	44	57,9
Piperacilina/Tazobactam	59	77,6
Nitrofurantoina	43	56,6
Ampicilina/Sulbactam	8	10,5

## **CAPITULO V**

### **DISCUSIÓN**

El presente trabajo buscó determinar si la edad mayor de 60 años y el uso de antibióticos en los 3 meses previos son factores de riesgo asociado a la infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en la Clínica Maison de Santé-Sede Este entre enero-noviembre del 2015.

Se incluyeron pacientes cuyo diagnóstico principal de alta fue infección urinaria debido a que este fue su motivo de hospitalización por lo cual podríamos considerarlas como adquiridas en la comunidad. Actualmente la Oficina de Estadística no dispone de un registro de aquellas infecciones que fueron causadas por bacterias BLEE por lo que fue necesario evaluar los urocultivos de todos aquellos con diagnóstico de infección urinaria. El tipo de estudio fue transversal debido a las dificultades para evaluar de manera retrospectiva factores predisponentes. Es importante resaltar también que la población estudiada es una población predominantemente adulta mayor ya que solo se incluyó pacientes del Servicio de Hospitalización, los cuales se hospitalizaron por complicaciones derivadas de la infección urinaria, si bien la mayor parte de ellos al momento del diagnóstico presentaba alguna patología concomitante, estas no fueron el motivo de hospitalización.

En la población estudiada se encontró que el 63,3% de los urocultivos estudiados reportaban *E. coli* BLEE positivo, lo cual representa un alto porcentaje en comparación con estudios similares. A nivel mundial se han descrito prevalencias muy variables, dependientes de la población estudiada. Abujnah et al. reportó un 33,3% de *E. coli* BLEE en un estudio prospectivo en pacientes que acudían a consulta externa en un hospital de Libia.(1) Sood A. encontró 23,8% de *E. coli* BLEE positivo en una población con ITU adquirida en

la comunidad de la India.(15) En el estudio SMART realizado para la evaluación de prevalencia de BLEE en gram negativos en América Latina, donde no fue incluido el Perú, la resistencia por BLEE en E. coli fue reportada en el 26,8%.(16) En el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY de América Latina, donde participaron centros médicos de Argentina, Brasil, Chile y México, las tasas de E. coli BLEE fueron 18,1%, 12,8%, 23,8% y 48,4% respectivamente.(25) En el Perú, el Instituto Nacional de Salud en el año 2008 realizó vigilancia de resistencia antimicrobiana en 5 hospitales representativos de Lima y reportó resistencia de E. coli en un 36% para cefalosporinas de tercera generación, 37,9% para cefepime y 39,9% para aztreonam lo cual estaría relacionado a la producción de BLEE. (19)

Este estudio encontró fuerte asociación entre la edad mayor de 60 años como factor de riesgo para ITU por E. coli BLEE (OR=4,85; IC 95%:2,12 a 11,50;  $p<0,001$ ). Al tratarse de una población predominantemente adulta mayor con enfermedades concomitantes se realizó un análisis ajustando posibles variables confusoras y la asociación continúa siendo significativa (OR ajustado=3,26; IC 95%: 1,22 a 8,92). En diferentes estudios se han colocado arbitrariamente diferentes puntos de corte, sin embargo elegimos 60 años debido a que en los estudios realizados Vásquez et al y Colodner et al utilizaron este punto y encontraron asociación significativa al igual que en nuestro estudio. (32-33)

Respecto al uso de antibióticos tres meses previos también se halló asociación estadísticamente significativa (OR ajustado=2,62; IC 95%: 1,06 a 6,60;  $p<0,001$ ). Estudios que evaluaron el uso previo de antibióticos describen asociación significativa, aunque los el tiempo previo es variable, en nuestro caso se utilizó 3 meses. Rodríguez-Baño et al. encontraron que el uso previo de antimicrobianos tenía asociación (OR:2,7; IC 95%: 1,5 a 4,9) con presencia de BLEE en el urocultivo. (26-27) Guajardo-Lara con un análisis multivariado demostró también la asociación del uso reciente de antibióticos.(28) Vásquez GA et al. encontró como factor de riesgo independiente el uso de fluoroquinolonas en los últimos 6



meses (OR:17,5; IC 95%: 6,0 a 50,7).(32) Algunos estudios describen que el antecedente de algunos antibióticos también están asociados a riesgo, sin embargo en este estudio no fue posible determinar que antibióticos fueron utilizados ya que no se encontraba registrado en la historia porque no había sido el único centro de salud al que habían acudido y en su mayoría no recordaban el nombre del antibiótico.

También se describieron las principales características de la población. La edad estuvo en un rango de 16 a 100 años pero su promedio fue 67,5; una población predominantemente adulta mayor. Esta variable puede estar influenciada debido a que los pacientes estudiados ingresaron por una infección urinaria complicada y esta es la población que más frecuentemente presenta complicaciones. (32,33)

El antecedente de uso de sonda urinaria se encontró en 18 pacientes, de los cuales 13 fueron positivos a BLEE, 9 de ellos usaban la sonda urinaria de manera permanente por neoplasia prostática y 4 describieron haberla utilizado en hospitalizaciones previas. El uso de la sonda es un factor asociado conocido a desarrollo de infecciones por bacterias BLEE, Vasquez GA encontró asociación significativa (OR:3,1; IC 95%: 6,0 a 50,7) sin embargo no es objetivo de este estudio hallar asociaciones. (32)

Las enfermedades concomitantes descritas fueron todas aquellas que fueron encontradas en la historia clínica. En el análisis bivariado solo la hipertensión arterial reveló asociación a diferencia de otros estudios, posiblemente a su asociación con la edad de la población predominantemente adulta mayor, aunque se sugiere mayor estudio al respecto. Colodner et al. a través de un análisis univariado encontró asociación con demencia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, inmunosupresión, nefrolitiasis, infecciones urinarias recurrentes y a través de un análisis multivariado solo la infección del tracto urinario recurrente demostró asociación (OR:4,7; IC 95%:2,3 a 9,3). (33)

En la descripción del perfil de sensibilidad de los cultivos positivos a BLEE se halló que Piperacilina/Tazobactam (77,6%) e Imipenen (76,3%) fueron los antibióticos que con más frecuencia fueron sensibles, seguidos de los aminoglucósidos y otros carbapenems. Dalela et al. reportaron sensibilidad en E. coli BLEE positivo para Imipenem(95,1%), seguido de cefoxitina(79,6%), piperacilina/tazobactam(71,8%) y amikacina(66,9%). (11) En el estudio SMART los agentes con mayor sensibilidad para BLEE fueron ertapenem e imipenem, 99% y 100% respectivamente. (16)

## **CAPITULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **CONCLUSIONES:**

Se demostró que la edad mayor de 60 años está asociada a la infección urinaria por *Escherichia coli* BLEE.

El uso de antibiótico 3 meses previos está asociado a la infección urinaria por *Escherichia coli* BLEE.

Las comorbilidades encontradas en estos pacientes fueron: diabetes mellitus, hipertensión arterial, parkinson, alzheimer, hipotiroidismo, cirrosis, accidente cerebro vascular, urolitiasis, neoplasia, prolapso urogenital, ITU a repetición. Además se describió el uso de sonda urinaria y postración. De los cuales solo la hipertensión arterial demostró estar asociada.

En el perfil de sensibilidad antibiótica de los cultivos positivos a BLEE, el antibiótico con mayor sensibilidad fue Piperacilina/Tazobactam, seguido de carbapenems y aminoglucosidos.

#### **LIMITACIONES:**

No se disponen de estudios previos realizados en la Clínica Maison de Santé sobre prevalencia de ITU por *E. coli* BLEE y la Oficina de Estadística no realiza vigilancia de resistencia antibiótica en urocultivos.

Este estudio solo considero aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso fue la infección urinaria, sin embargo pacientes hospitalizados por otros motivos durante su estancia también presentaron infecciones del tracto urinario por

bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, por lo cual la población que se estudió no constituye la cifra real de casos de ITU por E coli BLEE que se presentaron durante el periodo señalado en el servicio de hospitalización.

Solo se consideró aquellos pacientes que fueron infectados por Escherichia coli pero es conocido que existen otras bacterias involucradas en las infecciones urinarias que también desarrollan mecanismos de resistencia por producción de betalactamasas.

No se utilizó como criterio de inclusión o exclusión el origen de la infección, ya sea nosocomial o adquirida en la comunidad, lo cual hubiera sido importante ya que los factores asociados se modifican en cada caso.

## **RECOMENDACIONES:**

1. Se recomienda difundir el uso racional de antibióticos, porque como hemos visto, el uso previo de antibiótico esta significativamente asociado.
2. El aislamiento de uropatogenos BLEE, sin duda, limita las opciones de los médicos para tratar a sus pacientes. Los carbapenem tienen una excelente actividad contra estas cepas, sin embargo, son antibióticos de amplio espectro para los cuales también se están desarrollando resistencia, por lo que es necesario guiar el tratamiento por resultados de las pruebas de sensibilidad para cada paciente.
3. La creación de nuevos compuestos dirigidos a este tipo de cepas podría ser una solución y evitar el uso de antibióticos de mayor espectro.

4. Existe una necesidad urgente de estudios de vigilancia de las resistencias a los antimicrobianos para guiar el tratamiento clínico de las infecciones urinarias en el Perú.
5. Un diseño prospectivo y con mayor población permitiría obtener mejor información respecto a otros factores que pudieran estar asociados, además de indagar mejor el origen de la infección, nosocomial o adquirida en la comunidad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Abujnah A., Zorgani A., Sabri M., El-Mohammady H. et al. 2015 Multidrug resistance and extended-spectrum  $\beta$ -lactamases genes among *Escherichia coli* from patients with urinary tract infections in Northwestern Libya. *J. Med.* 2015; 10: 26412-20.
2. Bush K. Alarming  $\beta$ -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol* 2010;13:558-64.
3. Martínez-Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;Suppl 2:25-31.
4. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:320-6.
5. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1–14.
6. Gupta K, Hooton T, Naber K, Wullt B, Colgan R. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America And the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52:103–20.
7. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010;300:371-9.
8. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *Microbiol Rev.* 2011;35:736–55.
9. Shin J, Kim DH, Ko KS. Comparison of CTX-M-14 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from patients with bacteremia. *J Infect.* 2011;63:39–47.

10. Bond A, Plumb H, Turner P. Susceptibility testing for *Escherichia coli* isolates from urines: are we at risk of reporting false antibiotic resistance to co-amoxiclav? *J. Antimicrob. Chemother.* 2012;67(6): 1557 - 1558.
11. Dalela G, Gupta S, Jain D. Antibiotic resistance pattern in uropathogens at a tertiary care hospital at Jhalawar with special reference to Esbl, Ampc  $\beta$ -Lactamase and MRSA production. *J. Clin. Diagn. Res.* 2012;6: 645-651.
12. Okesola, A.O. y T.I. Aroundegbe. Antibiotic resistance pattern of uropathogenic *Escherichia coli* in South-West Nigeria. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 2011;40(3): 235 - 238.
13. Sharma P, Bidwai U. Isolation and identification of bacteria causing urinary tract infections in pregnant women in Vidarbha and their drug susceptibility patterns in them. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2013;2 (4): 97-103.
14. Somily A, Habib H, Absar M, Arshad M et al. ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care hospital in Arabia Saudi. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2014;8 (9):1129-1136.
15. Sood S, Gupta R. Antibiotic resistance pattern of community acquired uropathogens at a tertiary care hospital in Jaipur, Rajasthan. *Indian J. Community Med.* 2012;37: 39-44.
16. Villegas MV, Blanco MG, Sifuentes-Osornio J, Rossi F. Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America--2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis.* 2011;15:34-9.
17. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Pan Salud Pública.* 2011;30(6):519-28.
18. Garcia C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta méd. peruana* 2012; 29:163-169.
19. Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario en Lima - 2008. INS-MINSA, Perú.
20. Hooton T. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med* 2012;366(11):1028-1037.

21. Romero-Nava LE, López de Ávalos DR, Quiroz-Garza G. Infección recurrente en las vías urinarias de la mujer. *Guías de Práctica Clínica. Ginecol Obstet Mex* 2010;78: 437-459.
22. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: A review. *JAMA*. 2014;312(16):1677-84.
23. Nimri L, Batchoun R. Community-Acquired Urinary Tract Infections in Rural Area: Predominant Uropathogens, and their Antimicrobial Resistance. *Webmed Central Microbiology* 2010;1(9):679.
24. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev cubana med*. 2013; 52(4): 272-280.
25. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: Results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:354-60.
26. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruiz M, Peña C. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:40-8.
27. Rodríguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168:1897–902.
28. Guajardo-Lara CE, González-Martínez PM, Ayala-Gaytán JJ. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar? *Salud Pública Méx* 2009;51:155-159.
29. Chávez-Valencia V, Gallegos-Nava S, Arce-Salinas CA. Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas. *Gac Med Mex* 2010;146:269-273.
30. Ben-Ami R, Rodríguez-Bano J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:682–90.



31. Beytur A, Yakupogullari Y, Oguz F, Otlu B, Kaysadu H. Oral amoxicillin-clavulanic acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Jundishapur J Microbiol.* 2015;8(1):13792.
32. Vásquez GA, Siu HR, Luna EM, Reyes K, Zervos MJ. Risk Factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Infect Dis Clin Pract* 2009; 17: 309-13.
33. Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R. Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant *E. coli*. *Infection* 2008; 36: 41-5.
34. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECOSENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 45-51.

## ANEXOS

### Anexo N° 1.

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Paciente con cultivo:            positivo a BLEE                      negativo a BLEE
2. N° Historia Clínica: .....
3. Edad: ..... años
4. Sexo:   masculino   .....                      femenino   .....
5. Distrito de Procedencia : .....
5. Mes de hospitalización: (especifique).....
6. Ha recibido algún antibiótico tres meses previos de la recepción de muestra para cultivo:
- SI    NO
7. Ha utilizado o actualmente utiliza sonda urinaria:
- SI    NO
8. Actualmente presenta alguna enfermedad:
- Especifique: .....
9. Marcar los antibióticos a los que la bacteria cultivada mostró sensibilidad:

Ampicilina		Colistina	
Gentamicina		Ofloxacina	
Cloranfenicol		Cefalotina	
Ceftriaxona		Trimetoprim/sulfametoxazol	
Ciprofloxacino		Acido Nalidixico	
Amikacina		Nitrofurantoina	
Cefotaxima		Tetraciclina	
Carbenicilina		Ampicilina/sulbactam	
Imipenem		Amoxicilina/ac clavulanico	
Ceftazidima		Cefuroxima	
Meropenem		Cotrimoxazol	

Aztreonam		Cefoxitina	
Cefoperazona/Sulbactam		Cefazolina	
Piperacilina/tazobactam		Norfloxacin	
Cefepime		Cefixima	
Fosfomicina		Piperacilinaa	
Cefotaxima/Ac clavulanico		Ceftazidima/ac clavulanico	
Levofloxacin		Ticarcilina	